

INHIBITOR OF CYTOKINE PRODUCTION FOR OCULAR TOPICAL USE

Patent Number: JP10330257
Publication date: 1998-12-15
Inventor(s): MOCHIZUKI MANABU;; SAGAWA KIMITADA;; TAGUCHI HIROAKI;; OKUMURA ATSUSHI
Applicant(s): SENJU PHARMACEUT CO LTD;; TOYOBO CO LTD
Requested Patent: ☐ JP10330257
Application Number: JP19970143915 19970602
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K31/275; A61K31/275; A61K9/107
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an inhibitor of the cytokine production for ocular topical use effective in preventing and treating various eye diseases such as uveitis by formulating a specific amide compound as an active ingredient therein.

SOLUTION: This inhibitor of the cytokine production for ocular topical use contains an amide compound represented by the formula as an active ingredient. The inhibitor is especially an inhibitor of the production of a tumor necrosis factor- α (TNF- α). Furthermore, the inhibitor is preferably used in the form of an eye drop, especially the form of an aqueous suspension eye drop. The inhibitor preferably contains the amide compound represented by the formula at 0.01-10 (wt./vol.)%, especially 0.1-3 (wt./vol.)% concentration. The dose of the inhibitor is preferably 1-3 drops instilled and administered at a time twice to six times a day when used as the eye drop for, e.g. an adult.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-330257

(43) 公開日 平成10年(1998)12月15日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/275

9/107

識別記号

ABL

AED

F I

A 6 1 K 31/275

9/107

ABL

AED

U

審査請求 未請求 請求項の数7 OL (全 8 頁)

(21) 出願番号

特願平9-143915

(22) 出願日

平成9年(1997)6月2日

(71) 出願人 000199175

千寿製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

(71) 出願人 000003160

東洋紡績株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

(72) 発明者 望月 學

福岡県福岡市南区長住6丁目3番25号

(72) 発明者 佐川 公彌

福岡県久留米市諏訪野町2570番地8-704

(74) 代理人 弁理士 高島 一

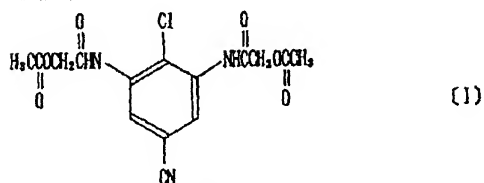
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼局所用サイトカイン産生抑制剤

(57) 【要約】

【解決手段】 式〔I〕:

【化1】



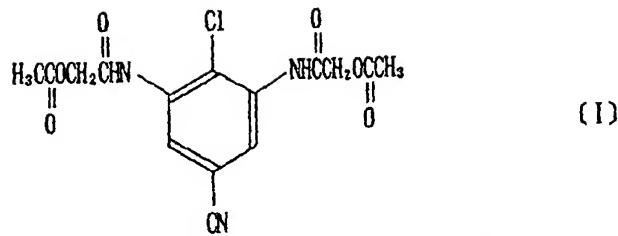
で表されるアミド化合物を有効成分として含有する眼局所用サイトカイン産生抑制剤。

【効果】 化合物〔I〕は眼局所における優れたサイトカイン産生抑制作用、特にIL-6産生抑制作用およびTNF- α 産生抑制作用を有し、さらに、この眼局所におけるサイトカイン産生抑制作用による、眼疾患、例えばぶどう膜炎等の眼炎症や、慢性炎症性疾患（ベーチェット病、サルコイドーシス等）においてみられる虹彩毛様体炎等の眼症状、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ等）においてみられる上強膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎等の眼

症状、感染症（ウイルス感染症等）による角膜炎、虹彩炎等の眼症状等の予防・治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式〔I〕:



で表されるアミド化合物を有効成分として含有する眼局所用サイトカイン産生抑制剤。

【請求項2】 サイトカインがインターロイキン6である請求項1記載のサイトカイン産生抑制剤。

【請求項3】 サイトカインがTNF- α である請求項1記載のサイトカイン産生抑制剤。

【請求項4】 点眼剤の形態である請求項1～3のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤。

【請求項5】 水性懸濁点眼剤の形態である請求項4記載のサイトカイン産生抑制剤。

【請求項6】 請求項1記載の式〔I〕で表されるアミド化合物を0.01～10(W/V)%の濃度で含有する請求項5記載のサイトカイン産生抑制剤。

【請求項7】 請求項1記載の式〔I〕で表されるアミド化合物を0.1～3(W/V)%の濃度で含有する請求項5記載のサイトカイン産生抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、後記式〔I〕で表されるアミド化合物(以下、化合物〔I〕という)を有効成分として含有する眼局所用サイトカイン産生抑制剤に関し、特にインターロイキン6(以下、IL-6と称する)およびTNF- α (tumor necrosis factor- α : 腫瘍壊死因子 α)の産生抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、in vitroでの多くの研究から、IL-6、TNF- α 、IL-1、IL-8、INF γ (インターフェロン γ)等の炎症性サイトカインについて、感染や炎症等の刺激にともなってその発現が著明に誘導されることが明らかとなっている。これらの炎症性サイトカインは、炎症急性期蛋白(フィブリノーゲン、C反応性蛋白等)の合成や線維芽細胞、血管内皮細胞等の増殖を誘導する機能を有することが報告されている。これらのサイトカインは、RA(慢性関節リウマチ)等の自己免疫疾患、炎症性疾患、感染症、腫瘍等の患部において過剰に産生され、この産生されたサイトカインが

【化1】

病態形成に深く関与している。実際、RAに関しては、抗TNF- α の抗体や抗IL-6受容体抗体を患者に投与することによって症状が劇的に改善されることが報告されており、すでに臨床応用の段階に入っている。これらのことから、サイトカインが病態形成に関与している他の疾患、例えば眼疾患においても、サイトカインの産生や発現をコントロールすることによる治療の可能性が考えられる。このため、眼局所においてサイトカインの産生抑制作用を有し、眼疾患の予防・治療に有効である薬剤の開発が待ち望まれている。

【0003】ところで、特開平1-121256号公報には、化合物〔I〕を含む特定のアミド化合物が経口投与等で優れた抗アレルギー作用を有するものであり、即時型アレルギー反応を強力に抑制する作用を有するので、即時型アレルギーに分類される気管支喘息、じん麻疹、アレルギー性鼻炎の予防および治療に対して有用であることが記載されている。しかし該アミド化合物が眼局所においてサイトカインの産生を抑制する作用を有し、この作用により眼疾患を予防・治療しうることについては記載されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は、眼局所において優れたサイトカインの産生抑制作用を発揮する眼局所用薬剤を提供することを目的とする。

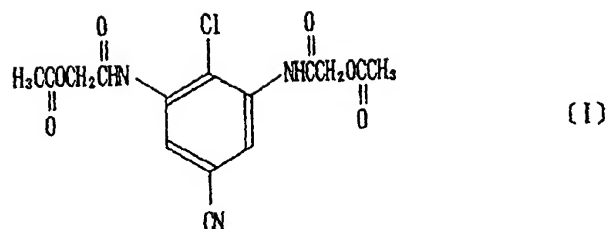
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を行い、種々の化合物を探索した結果、化合物〔I〕が、眼局所においてサイトカインの産生を副腎皮質ステロイドより強力に抑制する作用を有することを見出した。さらに本発明者らは、化合物〔I〕がこのサイトカイン産生抑制作用により、各種の眼疾患(例えば眼炎症、特にぶどう膜炎等)を予防・治療しうることを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、(1)式〔I〕:

【0007】

【化2】



【0008】で表されるアミド化合物を有効成分として含有する眼局所用サイトカイン産生抑制剤、(2) サイトカインがインターロイキン6である上記(1)に記載のサイトカイン産生抑制剤、(3) サイトカインがTNF- α である上記(1)に記載のサイトカイン産生抑制剤、(4) 点眼剤の形態である上記(1)～(3)のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤、(5) 水性懸濁点眼剤の形態である上記(4)に記載のサイトカイン産生抑制剤、(6) 上記(1)に記載の式〔I〕で表されるアミド化合物を0.01～10(W/V)%の濃度で含有する上記(5)に記載のサイトカイン産生抑制剤、(7) 上記(1)に記載の式〔I〕で表されるアミド化合物を0.1～3(W/V)%の濃度で含有する上記(5)に記載のサイトカイン産生抑制剤、に関する。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の化合物〔I〕は、例えば特開平1-121256号公報に記載の方法に従って製造することができる。本発明の化合物〔I〕は眼局所において、IL-6、TNF- α 、IL-5等のサイトカインの産生を顕著に抑制する作用を示す。このため眼局所用サイトカイン産生抑制剤、特にIL-6およびTNF- α の産生抑制剤として有利に利用することができる。さらに、化合物〔I〕はこの眼局所におけるサイトカイン産生抑制作用による優れた眼疾患予防・治療効果を示すため、サイトカインが関与する眼疾患、例えば、ぶどう膜炎等の眼炎症や、慢性炎症性疾患（ベーチェット病、サルコイドーシス等）においてみられる虹彩毛様体炎等の眼症状、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ等）においてみられる上強膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎等の眼症状、感染症（ウイルス感染症等）による角膜炎、虹彩炎等の眼症状等の予防・治療に用いることができる。

【0010】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤は、眼局所投与用として一般的に使用されているあらゆる製剤形態で用いることができ、例えば点眼剤、眼軟膏剤、ゲル剤等の形態で用いることができるが、特に点眼剤の形態で用いることが好ましい。点眼剤は、水性もしくは非水性点眼剤のいずれでもよく、また、溶液であっても懸濁液であってもよいが、とりわけ水性懸濁点眼剤として用いることが好ましい。

【0011】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤が水性点眼液として製剤される場合には、溶媒として

は、精製水、注射用水等が使用され、通常水性点眼液に用いられる添加剤を含有させるのがよい。このような添加剤としては、例えば可溶化剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、安定化剤、pH調整剤、懸濁化剤等が用いられる。

【0012】可溶化剤としては、 α 、 β 、 γ -シクロデキストリン等が用いられる。保存剤としては、たとえばパラベン類（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等）、逆性石鹼類（たとえば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム等）、アルコール誘導体（たとえばクロロブタノール、フェネチルアルコール、ベンジルアルコール等）、有機酸およびその塩類（たとえばデヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸またはその塩類等）、フェノール類（たとえばパラクロルメトキシフェノール、パラクロルメタクレゾール等）、有機水銀剤（たとえばチメロサル、硝酸フェニル水銀、ニトロメゾール等）等が用いられる。

【0013】また、等張化剤としては、たとえば塩化ナトリウム、ソルビトール、マンニトール、グリセリン等が用いられ、緩衝剤としては、たとえばリン酸塩（リン酸、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム等）、ホウ酸塩（ホウ酸、ホウ砂等）、クエン酸塩（クエン酸、クエン酸ナトリウム等）、酢酸塩（酢酸ナトリウム等）、アミノ酸塩（ ϵ -アミノカプロン酸、グルタミン酸ナトリウム等）等が用いられ、安定化剤（キレート剤）としては、たとえばエデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム、亜硫酸塩等が用いられ、pH調整剤としては、たとえば塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム、リン酸等が用いられる。

【0014】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤が水性懸濁点眼剤として製剤される場合、懸濁化剤として、水溶性高分子化合物、界面活性剤等を適宜使用することができる。水溶性高分子化合物としては、たとえばセルロース誘導体、ビニル系高分子化合物および多価アルコール化合物等が用いられ、セルロース誘導体としては、たとえばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のヒドロキシルアルキルセルロース等が用いられ、ビニル系高分子化合物としては、たとえばポリビニルピロリドン、ポ

リビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、エチレン無水マレイン酸ポリマー等が用いられ、多価アルコール化合物としては、たとえばポリエチレングリコール（マクロゴール）、プロピレングリコール等が用いられる。界面活性剤としては、たとえばポリソルベート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、チロキサポール等の非イオン界面活性剤、第4級アンモニウム塩等の陽イオン界面活性剤、アルキル硫酸塩等の陰イオン界面活性剤、レシチン等の両イオン界面活性剤等が用いられる。また、水性点眼剤は、式〔I〕で表される化合物と、その他の添加剤を散剤、顆粒剤、凍結乾燥剤、錠剤等の固型製剤とし、用時に精製水、その他の媒体に溶解、懸濁させる剤型であってもよい。

【0015】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤は、点眼に通常使用されるpH範囲内に調整して用いるのが有利であり、通常pH3～6、好ましくはpH4～5に調整して用いられる。このような調整には、たとえば塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム等が用いられる。化合物〔I〕の配合量は点眼液全体に対して通常0.01～10（W/V）%程度、好ましくは0.1～3（W/V）%程度である。

【0016】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤は、点眼に通常使用される浸透圧範囲内に調整して用いるのが有利であり、通常230～450mOsm、好ましくは260～320mOsmに調整して用いられる。このような調整には、たとえば塩化ナトリウム、ホウ酸、グリセリン、マンニトール等が用いられる。

【0017】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤が非水性点眼液として製剤される場合には、溶媒としては、アルコール類（例、エタノール、プロピレングリコール等）等や油脂類（例、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、ヒマシ油、トウモロコシ油等）等の油性溶剤等が使用される。

【0018】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤が眼軟膏剤として製剤される場合には、通常使用される眼用軟膏基剤中に化合物〔I〕を混和し、常法に従って製剤化することができる。化合物〔I〕の配合量は眼軟膏剤全体に対して通常0.01～10（W/V）%程度、好ましくは0.1～3.0（W/V）%程度である。

【0019】眼軟膏剤用の基剤としては、例えばワセリン、プラスチベース、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース等が好ましい。また、軟膏剤においても、必要に応じて前記の如き保存

剤を配合してもよい。

【0020】眼科用ゲル剤は、例えばカルボキシビニルポリマー、エチレン無水マレイン酸ポリマー、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ゲランゴム等を基剤として適宜選択して用いることにより製造することができる。化合物〔I〕の配合量は眼科用ゲル剤全体に対して通常0.01～10（W/V）%程度、好ましくは0.1～3.0（W/V）%程度である。

【0021】また、本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤には、本発明の目的を損なわない限り、抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗菌剤等の他の薬効成分を適宜配合することもできる。

【0022】本発明の眼局所用サイトカイン産生抑制剤の投与量は、疾患の種類、患者の症状、年齢等によって異なるが、例えば成人に点眼剤として用いる場合には、1日2～6回、1回1～3滴点眼投与することが好ましい。

【0023】

【実施例】以下、試験例および実施例をより具体的に示すが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【0024】〔試験例〕化合物〔I〕のIL-6およびTNF- α 産生抑制作用試験

ヒトTリンパ球性ウイルスI型（HTLV-I）ぶどう膜炎患者の前房水浸出細胞より樹立したT細胞クローン（TCC）を、RPMI-1640培養液〔10%FCS（ウシ胎児血清）添加〕中にて、 1×10^6 cells/mlの濃度で、96well culture plate内で被験薬剤存在下で20時間培養した。培養終了後培養上清液を採取し、IL-6およびTNF- α をELISAキットを用いて測定した。被験薬剤として、化合物〔I〕、PGE₂（プロスタグランジンE₂）、デキサメサゾン、ジクロフェナックナトリウム、ケトプロフェン、FK506（タクロリムス水和物）、ヒドロコルチゾン、インドメタシンを用い、それぞれの場合について測定を行った。また、被験薬剤の濃度は、各薬剤について0.1 μ M、1.0 μ M、10 μ Mに変化させた。得られた結果について、培養上清液中のIL-6の濃度を表1に、TNF- α の濃度を表2に示す。

【0025】

【表1】

(5)

クローン	被験薬剤		薬剤濃度			
			添加なし	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M
U16	対照 (薬物無添加)	110		39	95	114
	化合物 (I)			311	338	234
	プロスタグランジン E ₂			90	121	121
	デキサメサゾン			121	151	134
	ジクロフェナクナトリウム			99	109	136
	ケトプロフェン					
U64	対照 (薬物無添加)	490		185	679	646
	化合物 (I)			1168	1268	983
	プロスタグランジン E ₂			490	558	499
	デキサメサゾン			660	727	568
	ジクロフェナクナトリウム			521	553	484
	ケトプロフェン					
V230-80	対照 (薬物無添加)	331		39	336	無試験
	化合物 (I)			87	305	309
	FK506			163	301	228
	ヒドロコルチゾン			433	440	無試験
	インドメタシン					
V230-83	対照 (薬物無添加)	246		31	164	無試験
	化合物 (I)			63	173	240
	FK506			104	172	無試験
	ヒドロコルチゾン			274	280	無試験
	インドメタシン					

表中の数値は培養上清中の IL-6 量 (pg/ml) を示す。

【表2】

【0026】

クローン	被験薬剤		薬剤濃度			
			添加なし	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M
U16	対照 (薬物無添加)	38				
	化合物〔I〕			3	38	64
	フロキサノン E ₂			41	121	107
	デキサメサゾン			40	70	63
	シロキサナトリウム			36	38	31
	ケトプロフェン			11	30	22
U64	対照 (薬物無添加)	66				
	化合物〔I〕			46	75	19
	フロキサノン E ₂			62	45	40
	デキサメサゾン			14	17	18
	シロキサナトリウム			20	11	27
	ケトプロフェン			17	20	65
V230-80	対照 (薬物無添加)	382				
	化合物〔I〕			70	235	無試験
	FK506			68	241	183
	ヒドロコルチゾン			78	235	199
	インドメタシン			337	405	無試験
V230-83	対照 (薬物無添加)	264				
	化合物〔I〕			59	169	無試験
	FK506			119	86	128
	ヒドロコルチゾン			65	156	無試験
	インドメタシン			66	156	無試験

表中の数値は培養上清中のTNF- α 量 (pg/ml) を示す。

【0027】以上の結果から、化合物〔I〕は、HTLV-Iおよび膜炎症局所から樹立されたT細胞クローンによるIL-6産生およびTNF- α 産生を顕著に抑制することが明らかとなった。特に化合物〔I〕の濃度が10 μ Mの場合には、強いIL-6産生抑制効果およびTNF- α 産生抑制効果を示した。この結果により、化

合物〔I〕が眼局所においてサイトカイン産生抑制作用を有し、さらに、このサイトカイン産生抑制作用により、眼疾患の予防・治療に有効であることが示唆された。

【0028】下記の処方よりなる製剤を常法に従って製造した。

〔実施例1〕

水性懸濁点眼剤

(配合処方)

化合物〔I〕	1.0 g
酢酸ナトリウム	0.1 g
塩化ナトリウム	0.9 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.2 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.026 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.014 g
0.1 N塩酸	適量
滅菌精製水を加えて全量で	100 ml
	(pH 5.0)

【0029】

〔実施例2〕

水性懸濁点眼剤

(配合処方)

化合物〔I〕	1.0g
酢酸ナトリウム	0.1g
マンニトール	5.0g
チロキサポール	0.1g
パラオキシ安息香酸メチル	0.026g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.014g
クロロブタノール	0.3g
0.1N塩酸	適量
滅菌精製水を加えて全量で	100ml
	(pH5.0)

【0030】

〔実施例3〕

水性懸濁点眼剤

(配合処方)

化合物〔I〕	0.5g
リン酸二水素ナトリウム	0.1g
塩化ナトリウム	0.9g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.2g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
0.1N水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水を加えて全量で	100ml
	(pH5.0)

【0031】

〔実施例4〕

水性懸濁点眼剤

(配合処方)

化合物〔I〕	0.5g
酢酸ナトリウム	0.1g
グリセリン	2.6g
ポリビニルピロリドン	2.0g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
0.1N塩酸	適量
滅菌精製水を加えて全量で	100ml
	(pH5.0)

【0032】

〔実施例5〕

点眼液剤

(配合処方)

化合物〔I〕	0.01g
ホウ酸	2.0g
α -シクロデキストリン	5.0g
ホウ砂	適量
塩化ベンザルコニウム	0.005g
滅菌精製水を加えて全量で	100ml
	(pH5.0)

【0033】

【発明の効果】本発明の化合物〔I〕は、眼局所におい

て優れたサイトカイン産生抑制作用を有するため、眼局所用サイトカイン産生抑制剤、特にIL-6産生抑制剤

およびTNF- α 産生抑制剤として有用である。さらに、化合物〔I〕は、この眼局所におけるサイトカイン産生抑制作用による、眼疾患、例えばぶどう膜炎等の眼炎症や、慢性炎症性疾患（ベーチェット病、サルコイドーシス等）においてみられる虹彩毛様体炎等の眼症状、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ等）においてみられる上強膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎等の眼症状、感染症（ウイルス感染症等）による角膜炎、虹彩炎等の眼症状等に対する優れた予防・治療作用を有する。従って、本発明

の眼局所用サイトカイン産生抑制剤は、サイトカインが病態形成に関与する眼疾患、例えば、ぶどう膜炎等の眼炎症や、慢性炎症性疾患（ベーチェット病、サルコイドーシス等）においてみられる虹彩毛様体炎等の眼症状、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ等）においてみられる上強膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎等の眼症状、感染症（ウイルス感染症等）による角膜炎、虹彩炎等の眼症状等の予防・治療に用いることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 田口 裕朗
滋賀県大津市堅田2丁目1番1号 東洋紡
績株式会社総合研究所内

(72)発明者 奥村 敦司
兵庫県西宮市小松北町2丁目4番5-202
号